

HENETIX[®]

Guerbet Produtos Radiológicos Ltda.
Solução Injetável
300 mg I/mL
350 mg I/mL

HENETIX[®]

iobitridol

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Meio de contraste iodado não-iônico de baixa osmolalidade

APRESENTAÇÕES:

HENETIX[®] 300

Solução injetável 300 mg I/mL

Embalagem com 1 frasco-ampola de 500 mL;

Embalagem com 25 frascos-ampola de 50 mL (dose única) ou 10 frascos-ampola de 100 mL (dose única);

HENETIX[®] 350

Solução injetável 350 mg I/mL

Embalagem com 1 frasco-ampola de 500 mL;

Embalagem com 25 frascos-ampola de 50 mL (dose única) ou 10 frascos-ampola de 100 mL (dose única);

VIA INTRAVASCULAR E INTRAUTERINA USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

HENETIX[®] 300: Contém 658,1000 mg de iobitridol por mL, equivalente a 300 mg de iodo por mL.

HENETIX[®] 350: Contém 767,8000 mg de iobitridol por mL, equivalente a 350 mg de iodo por mL.

Excipientes: cloridrato de trometamol, trometamol, edetato dissódico de cálcio di-hidratado, água para injetáveis q.s.p 1 mL

Informações técnicas:

HENETIX[®] 300:

Viscosidade a 20°C: 11 mPa.s

Viscosidade a 37°C: 6 mPa.s

Osmolalidade: 695 mOsm/Kg H₂O

pH: 7.3

HENETIX[®] 350:

Viscosidade a 20°C: 21 mPa.s

Viscosidade a 37°C: 10 mPa.s

Osmolalidade: 915 mOsm/Kg H₂O

pH: 7.3

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES:

Este medicamento é destinado ao uso em diagnóstico.

As indicações de **HENETIX[®]** variam de acordo com a concentração de iodo:

HENETIX[®] 300:

Este medicamento é indicado para uso em exames de:

- Urografia intravenosa
- Tomografia Computadorizada de corpo inteiro e cabeça
- Angiografia por subtração digital por via intravenosa
- Angiografia periférica e cerebral
- Angiocardiografia
- Histerossalpingografia

HENETIX[®] 350:

Este medicamento é indicado para uso em exames de:

- Urografia intravenosa
- Tomografia Computadorizada de corpo inteiro e cabeça
- Angiografia por subtração digital por via intravenosa
- Angiografia periférica e cerebral
- Angiocardiografia

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

HENETIX® 300

As indicações do medicamento HenetiX® 300 são suportadas por evidências clínicas adequadas ou ensaios publicados. Quatorze estudos duplo-cegos foram realizados em pacientes submetidos aos seguintes exames: tomografia computadorizada de cérebro e todo o corpo, urografia intravenosa, arteriografia periférica, arteriografia cerebral, coronariografia, angiografia digital intravenosa da subtração, artrografia e histerossalpingografia. Um total de 1177 pacientes adultos e pediátricos (600 homens e 577 mulheres de 11 meses a 94 anos de idade) foram incluídos nestes ensaios.

A avaliação de eficácia foi baseada na avaliação global da qualidade da imagem (péssimo, ruim, razoável, bom, excelente) e na capacidade de permitir o diagnóstico, em comparação com iopromida, iohexol, iopamidol ou ioxaglato.

A eficácia do diagnóstico e qualidade de imagem de HenetiX® 300 em todas as indicações acima mencionadas foram satisfatórias e comparáveis aos medicamentos de referência.

A maioria destes ensaios clínicos foi apoiada por dados publicados (Bettman MA 1996).

Além disso, dois estudos publicados (Barkin et al. 1997; Van Ginderachter et al. 1990) suportaram a pancreatografia retrógrada endoscópica, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica e indicações de herniografia, e o estudo de comparação direta (Robert Y et al 2004) confirma a eficácia do contraste para histerossalpingografia.

Bettman MA. Xenetix- A milestone in diagnostic imaging. *Acta Radiologica* 1996; 37 (Suppl. 400): 1-92.

Barkin JS, Casal GL, Reiner DK, Goldberg RI, Phillips RS, Kaplan S. A comparative study of contrast agents for endoscopic retrograde pancreatography. *The American Journal of Gastroenterology*, 1991; 86: 1437-1441.

Van Ginderachter P, Steyaert L, Pattyn G, Meeus L, Vandevoorde P, Devos V, Casselman J. Herniography in adults: review and personal studies. *JBR-BTR*, 1990; 73: 181-188.

Chen MYM et al. Comparison of patient reactions and diagnostic quality for hysterosalpingography using ionic and nonionic contrast media. *Acad Radiol.* 1995; 2: 123-127. *Radiol.* 1995; 2: 123-127.

Robert Y et al. Comparison of efficacy and safety of Xenetix® 300 versus Hexabrix® 320 in hysterosalpingography. *Journée Françaises de Radiologie : JFR*; 2004 vol. 85 n.9 p.1339.

HENETIX® 350

As indicações do medicamento HenetiX® 350 são suportadas por evidências clínicas adequadas ou ensaios publicados. Onze estudos (10 de duplo-cego comparativo e 1 não comparativo aberto) foram realizados em pacientes submetidos aos seguintes exames: tomografia computadorizada de cérebro e todo o corpo, urografia intravenosa, arteriografia periférica, arteriografia abdominal, angiocardiógrafia e angiografia digital por via intravenosa. Um total de 901 pacientes adultos e pediátricos (577 homens e 324 mulheres de 3 semanas a 89 anos de idade) foram incluídos nestes ensaios.

A avaliação de eficácia foi baseada na avaliação global da qualidade da imagem (péssimo, ruim, razoável, bom, excelente) e na capacidade de permitir o diagnóstico, em comparação com iohexol e iopamidol.

A eficácia do diagnóstico e qualidade de imagem de HenetiX® 350 em todas as indicações acima mencionadas foram satisfatórias e comparáveis aos dos medicamentos de referência.

A maioria destes ensaios clínicos foi apoiada pelos dados publicados (Bettman MA 1996).

Além disso, a indicação da colangiopancreatografia endoscópica retrógrada foi suportada por um estudo publicado (Ida et al. 1991) e a indicação de sialografia foi suportada por Martin et al. (2001).

Bettman MA. Xenetix- A milestone in diagnostic imaging. *Acta Radiologica* 1996; 37 (Suppl. 400): 1-92.

Ida M, Kurabayashi T, Ohbaayashi N, Honda E, Sasaki T. Radiographic quality and patient discomfort in sialography: comparison of iohexol with iothalamate. *Dentomaxillofacial Radiology*, 1991; 20(2): 81-86.

Martin DF, Laasch HU. The biliary tract. In: Grainger RG et al. *Diagnosis Radiology. A textbook of Medical Imaging.* 4th Edition. 2001; Churchill Livingstone, London, 1277-1306.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas HenetiX® 300

Grupo Farmacoterapêutico: Meio de Contraste Iodado

HenetiX® 300 é um agente de contraste urográfico e angiográfico hidrossolúvel não-iônico, com uma osmolalidade de 695 mOsm / kg.

Propriedades farmacodinâmicas HenetiX® 350

Grupo Farmacoterapêutico: Meio de Contraste Iodado

HenetiX® 350 é um agente de contraste urográfico e angiográfico hidrossolúvel não-iônico, com uma osmolalidade de 915 mOsm / kg.

Propriedades farmacocinéticas HENETIX® 300 e 350

Após a injeção intravascular, o iobitridol é distribuído no sistema vascular e no compartimento intersticial. Em humanos, a meia-vida de eliminação é de 1,8 h, o volume de distribuição é de 200 mL / kg e a depuração total é de 93 mL / min em média. A ligação às proteínas plasmáticas é insignificante (<2%). É eliminado principalmente por via renal (filtração glomerular sem reabsorção tubular ou secreção), em forma inalterada. A diurese osmótica induzida por HenetiX® 300 e HenetiX® 350 é dependente da osmolalidade e do volume injetado.

Nos pacientes com insuficiência renal, a eliminação ocorre principalmente por via biliar. A substância pode ser dialisada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

HENETIX® 300 e HENETIX® 350:

- Hipersensibilidade ao iobitridol ou qualquer um dos excipientes.
- Histórico de uma reação maior imediata ou reação cutânea tardia a uma injeção de HenetiX®
- Tireotoxicose manifesta.
- Histerossalpingografia durante a gravidez ou em pacientes com neoplasia do trato reprodutivo conhecida ou suspeita (devido ao risco de disseminação peritoneal da neoplasia) (HenetiX® 300).

Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

HenetiX® 300 e HenetiX® 350:

Existe um risco de reações alérgicas, independentemente da via de administração ou da dose. O mecanismo imunoalérgico não é dose-dependente e reações imunoalérgicas podem ocorrer a qualquer momento.

Informações gerais correspondentes a todos os agentes de contraste iodado

Advertências

Na ausência de estudos específicos, a mielografia não é uma indicação para HenetiX®.

Todos os agentes de contraste iodados podem provocar reações menores ou maiores que podem apresentar risco de vida. Podem ocorrer imediatamente (dentro de 60 minutos) ou serem tardias (até 7 dias), e são frequentemente imprevisíveis.

Devido ao risco de reações graves, equipamentos de ressuscitação de emergência devem estar disponíveis para uso imediato.

Existem vários mecanismos para explicar a ocorrência destas reações:

- Toxicidade direta afetando o endotélio vascular e proteínas do tecido.
- Ação farmacológica modificando a concentração de determinados fatores endógenos (histamina, frações do complemento, mediadores da inflamação), observada com mais frequência com os meios de contraste de alta osmolalidade.
- Reações alérgicas imediatas mediadas pela IgE ao meio de contraste HenetiX® (anafilaxia)
- Reações alérgicas devidas a um mecanismo tipo celular (reações cutâneas tardias)

Pacientes que já apresentaram reação após a administração de um meio de contraste iodado apresentam maior risco de apresentar nova reação após administração do mesmo ou possivelmente de outro agente de contraste iodado, e são, portanto, considerados pacientes de risco.

Agentes de contraste iodado e tireoide:

Antes de se administrar um agente de contraste iodado, é importante garantir que o paciente não está programado para submeter-se a um exame de cintilografia, testes laboratoriais relacionados com a tireoide ou para receber iodo radioativo com fins terapêuticos.

A administração de agentes de contraste através de qualquer via interfere nas concentrações de hormônio e captação de iodo pela tireoide ou por metástase de câncer de tireoide, até que os níveis de iodo na urina tenham voltado ao normal.

Distireoidismo: Após a injeção de agente de contraste iodado, especialmente em pacientes com bócio ou com histórico de distireoidismo, há um risco de desenvolvimento ou agravamento do hipertireoidismo. Há também um risco de hipotireoidismo em recém-nascidos que receberam, ou cuja mãe recebeu, um agente de contraste iodado.

Portanto, a função da tireoide em recém-nascidos que receberam, ou cuja mãe recebeu, um agente de contraste iodado deve ser avaliada e monitorada de perto para garantir que esteja normal.

Outras advertências

Extravasamento é uma complicação incomum (0,04% a 0,9%) de injeções intravenosas de meios de contraste. Mais frequente com os produtos de alta osmolalidade, a maioria das lesões são leves, entretanto lesões graves, como úlceras de pele, necrose dos tecidos e síndrome compartimental podem ocorrer com qualquer meio de contraste iodado. Os riscos e/ou fatores de gravidade são

relacionados ao paciente (condições vasculares pobres ou frágeis) e à técnica (utilização de injetora, grande volume). É importante identificar estes fatores, otimizar apropriadamente o local da injeção e a técnica, além de monitorar o paciente antes, durante e depois da injeção de HenetiX®.

Precauções de uso:

Intolerância aos agentes de contraste iodado:

Antes do exame:

Identificar pacientes de risco pela anamnese.

Corticosteroides e anti-histamínicos tipo H1 têm sido sugeridos como pré-medicação em pacientes com maior risco para reações ao meio de contraste (história de intolerância a um meio de contraste iodado). No entanto, eles não impedem a ocorrência de choques anafiláticos graves ou fatais.

Durante o procedimento, as seguintes medidas devem ser mantidas:

- vigilância médica
- acesso venoso permanente

Após o exame:

Após a administração do contraste, o paciente deve ser monitorado por pelo menos 30 minutos, já que a maioria das reações adversas graves ocorre dentro deste período de tempo.

O paciente deve ser informado da possibilidade de reações tardias (até sete dias após o exame).

Reações adversas cutâneas graves

Reações adversas cutâneas graves, como reação a fármacos/erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) e pustulose exantemática generalizada aguda, que podem ser potencialmente fatais, foram notificados em pacientes aos quais foi administrado HenetiX® (ver seção Reações adversas). No momento do início, os pacientes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas e monitorados de perto quanto a reações cutâneas graves. HenetiX® deve ser descontinuado imediatamente se houver suspeita de uma reação de hipersensibilidade grave. Se o paciente desenvolveu uma reação adversa cutânea grave com o uso de HenetiX®, o medicamento não deve ser administrado novamente neste paciente em nenhum momento.

Insuficiência renal:

Agentes de contraste iodados podem induzir uma alteração transitória da função renal ou agravar uma insuficiência renal pré-existente. As medidas preventivas incluem:

- Identificar os pacientes de risco, por exemplo, com desidratação, insuficiência renal, diabetes, insuficiência cardíaca grave, gamopatia monoclonal (mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström's), histórico de insuficiência renal após a administração de agente de contraste, crianças menores de um ano de idade e indivíduos idosos com ateroma.
- Hidratar quando necessário, utilizando uma solução salina.
- Evitar combinações com medicamentos nefrotóxicos. Se isso não puder ser evitado, o acompanhamento laboratorial da função renal deve ser intensificado. Os medicamentos nefrotóxicos incluem aminoglicosídeos, composto organoplatínicos, altas doses de metotrexato, pentamidina, foscarnete e alguns agentes antivirais (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vancomicina, anfotericina B, imunossupressores como a ciclosporina ou tacrolimus, ifosfamida.
- Aguardar pelo menos 48 horas entre dois exames radiológicos com injeção de agentes de contraste, ou adiar qualquer novo exame até o retorno da função renal a linha de base.
- Prevenir acidose láctica em pacientes diabéticos tratados com metformina, através da monitorização dos níveis séricos de creatinina. Função renal normal: tratamento com metformina deve ser suspenso antes da injeção de meio de contraste e pelo menos 48 horas depois ou até a função renal normal estar restaurada. Função renal comprometida: A metformina é contraindicada. Em caso de emergência: se o exame é obrigatório, devem ser tomadas precauções, ou seja, a metformina deve ser suspensa, o paciente deve ser hidratado, deve haver monitorização da função renal e deve-se verificar se há sinais de acidose láctica.

Pacientes submetidos à hemodiálise podem receber meio de contraste iodado, uma vez que este é removido por diálise. Deve ser obtida aprovação prévia do departamento de hemodiálise.

Insuficiência hepática:

Uma atenção especial é necessária quando um paciente apresenta insuficiência hepática e renal, pois, nessa situação, o risco de retenção de contraste é maior.

Cuidados devem ser tomados em caso de insuficiência renal ou hepática, diabetes ou em pacientes com doença falciforme. Hidratação adequada deve ser garantida em todos os pacientes, antes e após a administração de meios de contraste e, especialmente em doentes com insuficiência renal ou diabetes. Nestes, é importante manter a hidratação e minimizar a deterioração da função renal.

Asma:

Estabilização da asma é recomendada antes da injeção de um contraste iodado.

Devido a um aumento do risco de broncoespasmo, cuidado especial deve ser tomado em pacientes que sofreram um ataque de asma no prazo de oito dias antes do exame.

Distúrbios cardiovasculares:

Em pacientes com doença cardiovascular (por exemplo, insuficiência cardíaca inicial ou estabelecida, coronariopatia, hipertensão pulmonar, valvulopatia ou arritmias cardíacas), o risco de reações cardiovasculares é aumentado após a administração de um meio de contraste iodado. Injeção intravascular de meio de contraste pode causar edema pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca incipiente ou manifesta, enquanto a administração em pacientes com hipertensão pulmonar ou distúrbios da válvulas cardíacas pode resultar em transtornos hemodinâmicos importantes. A frequência e grau de gravidade parecem estar relacionados com a severidade dos distúrbios cardíacos. Em caso de hipertensão severa e crônica, o risco de lesão renal devido à administração do meio de contraste e, também, ao cateterismo pode ser aumentada. Alterações isquêmicas de eletrocardiograma (ECG) e distúrbios graves do ritmo são mais frequentemente observados em idosos e pacientes com doenças cardíacas. Casos muito raros de fibrilação ventricular que ocorrem imediatamente após a administração do meio de contraste foram relatados fora do contexto de reações de hipersensibilidade.

Cuidadosa ponderação da relação risco-benefício é necessária nestes pacientes.

Distúrbios do sistema nervoso central:

O risco/ benefício deve ser avaliado caso a caso:

- devido ao risco de agravamento dos sintomas neurológicos em pacientes com ataque isquêmico transitório, infarto cerebral agudo, hemorragia intracraniana recente, edema cerebral, epilepsia idiopática ou secundária (cicatrizes tumorais).

- se a via intra-arterial é usada em um paciente alcoólatra (alcooolismo agudo ou crônico) ou com outros tipos de dependência a drogas.

Feocromocitoma:

Pacientes com feocromocitoma podem desenvolver crise hipertensiva após a administração intravascular de um agente de contraste, e devem ser monitorados antes do exame.

Miastenia:

A administração de um agente de contraste pode agravar os sintomas de miastenia grave.

Intensificação dos efeitos colaterais:

As reações adversas relacionadas com a administração de contraste iodado podem ser intensificadas em pacientes apresentando acentuada agitação, ansiedade e dor. Uma conduta apropriada, como a sedação, pode ser necessária.

Avisos e precauções de uso específico para certas vias de administração com difusão sistêmica apreciável

Administração por via intrauterina (HenetiX® 300):

Contraindicação para histerossalpingografia:

Gravidez.

Precauções especiais de uso para histerossalpingografia:

Na anamnese e com os testes apropriados, verifique sistematicamente a possível gravidez em mulheres em idade fértil. A exposição das rotas genitais femininas aos raios-x deve ser sujeita a uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco. Em caso de inflamação ou infecção pélvica aguda, a histerossalpingografia só pode ser realizada após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco.

População pediátrica

Hipotireoidismo ou supressão transitória da tireoide podem ser observados após exposição ao meio de contraste iodado.

Essa reação adversa tem sido mais frequentemente observada em recém-nascidos e prematuros, ou após procedimentos diagnósticos associados a doses mais altas.

Também pode ser observada em recém-nascidos cujas mães receberam meios de contraste iodado durante a gravidez.

A incidência de hipotireoidismo em pacientes menores de 3 anos expostos a meio de contraste iodado varia entre 1% e 15% dependendo da idade dos sujeitos e da dose do contraste iodado.

Faixa etária mais jovem, casos de nascimento muito abaixo do peso, prematuridade e presença de outras condições, como internação em unidades de terapia intensiva neonatais ou pediátricas e condições cardíacas estão associadas a um risco aumentado.

Pacientes pediátricos com problemas cardíacos podem estar em maior risco, uma vez que muitas vezes necessitam de altas doses de contraste durante procedimentos cardíacos invasivos, como cateterismo e tomografia computadorizada (TC).

A função tireoidiana deve ser avaliada em todos os pacientes pediátricos após a exposição ao meio de contraste iodado, principalmente em prematuros e recém-nascidos. Se

hipotireoidismo for detectado, a função da tireoide deve ser monitorada conforme apropriado, mesmo quando tratamento com reposição é dado.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez:

Na ausência de quaisquer efeitos teratogênicos em animais, nenhum efeito de má formação é esperado em humanos.

A sobrecarga transitória de iodo após a administração à mãe pode induzir disfunção da tireoide fetal se o exame ocorre após mais de 14 semanas de amenorreia. No entanto, tendo em vista a reversibilidade do efeito e benefício esperado para a mãe, justifica-se a administração isolada de meio de contraste iodado se a indicação do exame radiológico em gestante for cuidadosamente avaliada.

A função tireoidiana de recém-nascidos deve ser monitorada de perto se o contraste iodado

foi administrado à mãe durante a gravidez. O produto não foi considerado mutagênico nas condições de teste usadas.

Amamentação

Os agentes de contraste iodados são excretados no leite materno em quantidades muito pequenas. Consequentemente, a administração isolada à mãe envolve um risco menor de reações adversas no bebê. É aconselhável parar amamentação por 24 horas após a administração do meio de contraste iodado.

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre a função reprodutiva.

Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Metformina: ver Precauções de uso (no item 5 Advertências e Precauções) – insuficiência renal;

Radiofármacos: os agentes de contraste iodado alteram a captação de iodo radioativo pela tireoide por diversas semanas, o que pode por um lado resultar em captação diminuída em uma cintigrafia de tireoide e por outro, reduzir a eficácia da terapia com iodo 131. Em pacientes agendados para uma cintigrafia renal com injeção de radiofármaco excretado pelos túbulos renais, é preferível realizar este exame antes da injeção de um meio de contraste iodado;

Betabloqueadores, substâncias vasoativas, inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina: estes medicamentos reduzem a eficácia dos mecanismos de compensação cardiovascular que ocorrem durante distúrbios hemodinâmicos. O médico deve ser informado antes da injeção de um meio de contraste, e equipamentos de cuidado intensivo devem estar disponíveis;

Diuréticos: Devido ao risco de desidratação induzida por diuréticos, hidratação hidroeletrólítica deve ser realizada antes do exame para limitar o risco de insuficiência renal aguda;

Interleucina 2: o risco de desenvolvimento de uma reação ao meio de contraste iodado é aumentado se o paciente foi recentemente tratado com Interleucina 2 (por via endovenosa), como erupção cutânea ou mais raramente hipotensão, oligúria e insuficiência renal;

Outras formas de interação: altas concentrações de meio de contraste iodado no plasma e urina podem interferir com a dosagem *in vitro* de bilirrubina, proteínas e substâncias inorgânicas (ferro, cobre, cálcio e fosfato). É recomendável evitar tais dosagens nas 24 horas seguintes ao exame.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Solução límpida de incolor à amarela pálida que deve ser conservada em temperatura ambiente (temp. entre 15 e 30°C) e protegida da luz.

A apresentação deste medicamento em frasco-ampola tem validade de 36 (trinta e seis) meses, a partir da sua data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

HenetiX® 300:

As doses devem ser adaptadas ao exame e as regiões a serem opacificadas, bem como ao peso corporal e a função renal do indivíduo, especialmente em crianças.

Doses médias recomendadas para via intravascular:

Indicações	Dose média (mL/Kg)	Faixa de volume total (mL)
Urografia com: - injeção intravenosa rápida - injeção intravenosa lenta	1,2 1,6	50-100 100
Tomografia computadorizada: - crânio - corpo inteiro	1,4 1,9	20-100 20-150
Angiografia por subtração digital por via intravenosa	1,7	40-270
Angiocardiografia	1,1	70-125
Angiografia: - cerebral - extremidades inferiores	1,8 2,8	42-210 85-300

Doses médias recomendadas para via intrauterina:

Indicações	Volume médio (mL)	Comentários
Histerossalpingografia	5 a 20	Adaptada ao volume uterino

HenetiX® 350:

As doses devem ser adaptadas ao exame e as regiões a serem opacificadas, bem como ao peso corporal e a função renal do indivíduo, especialmente em crianças.

Doses médias recomendadas:

Indicações	Dose média (mL/Kg)	Faixa de volume total (mL)
Urografia intravenosa	1,0	50-100
Tomografia computadorizada: - crânio - corpo inteiro	1,0 1,8	40-100 90-180
Angiografia por subtração digital por via intravenosa	2,1	95-250
Angiocardiografia - Adultos - Crianças	1,9 4,6	65-270 10-130

HenetiX® é usado pela via intravascular e em dose única para as apresentações de 50 e 100mL.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos indesejáveis:

Durante estudos clínicos com 905 pacientes, 11% deles apresentou uma reação adversa relacionada com a administração de HenetiX® (além da sensação de calor), sendo dor a mais comum, dor no local da injeção, mau gosto e náuseas.

Os efeitos indesejáveis relacionados à utilização de HenetiX® são geralmente leves a moderados e, transitórios.

As reações adversas mais frequentemente relatadas durante a administração de HenetiX® desde a comercialização são sensação de calor e dor e edema no local da injeção.

As reações de hipersensibilidade são geralmente imediatas (durante a injeção ou ao longo de uma hora após o início da injeção) ou algumas vezes retardadas (uma hora até vários dias após a injeção) que aparecem sob a forma de reações adversas cutâneas.

Reações imediatas compreendem um ou vários efeitos, sucessivos ou simultâneos, geralmente incluindo reações cutâneas, distúrbios respiratórios e/ou cardiovasculares, que podem ser os primeiros sinais de choque e que raramente podem ser fatais.

Graves distúrbios do ritmo, incluindo a fibrilação ventricular têm sido muito raramente relatados em pacientes com doença cardíaca, dentro ou fora de um contexto de hipersensibilidade.

As reações adversas estão listadas na tabela abaixo pelo Sistema de Classificação de Órgãos e pela frequência com as seguintes diretrizes: muito comum (> 1/10), comum (>1/100 e ≤ 1/10), incomum (> 1 / 1.000 e ≤ 1/100), rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000), muito rara (≤1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As frequências apresentadas são derivadas dos dados de um estudo de observação em 352.255 pacientes.

Classificação por sistemas e órgãos	Frequência: Reação adversa
Distúrbios do sistema imunológico	Rara: hipersensibilidade Muito rara: choque anafilático, reação anafilactoide, reação anafilática
Distúrbios endócrinos	Muito rara: distúrbios da tireoide Desconhecida: hipotireoidismo neonatal transitório, hipotireoidismo ***
Distúrbios do sistema nervoso	Rara: pré-síncope (reação vaso vagal), tremores*, parestesias* Muito rara: coma*, convulsão*, estado de confusão*, distúrbios da visão*, amnésia*, fotofobia*, cegueira transitória *, sonolência*, agitação*, dor de cabeça
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Rara: vertigem Muito rara: perda de audição
Distúrbios cardíacos	Rara: taquicardia, bradicardia Muito rara: parada cardíaca, infarto do miocárdio (mais frequente após injeção intracoronariana), arritmia, fibrilação ventricular, angina pectoris , Torsades de Points, arterioespasmo coronário Desconhecida: tontura**, cianose**
Distúrbios vasculares	Rara: hipotensão, hipertensão Muito rara: colapso circulatório
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos	Rara: dispneia, tosse, aperto na garganta, espirros Muito rara: parada respiratória, edema pulmonar, broncoespasmo, laringoespasmo, edema laríngeo
Distúrbios gastrointestinais	Incomum: náusea Rara: vômitos Muito rara: dor abdominal
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Rara: angioedema, urticaria (localizada ou generalizada), eritema, prurido Muito raras: pustulose exantemática generalizada aguda, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell , eczema, exantema maculopapular (tratando-se em todos os casos de reações de hipersensibilidade retardada) Desconhecido: Reação adversa a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)
Distúrbios renais e urinários	Muito rara: insuficiência renal aguda, anúria
Distúrbios gerais e alterações no local da injeção	Incomum: sensação de calor Rara: edema de face , mal-estar geral, calafrios, dor no local da injeção Muito raras: necrose no local da injeção após extravasamento, edema no local da injeção, inflamação no local da injeção após extravasamento
Investigações clínicas	Muito rara: elevação da creatinina

*Exames durante os quais a concentração do agente de contraste iodado no sangue arterial cerebral é alta.

** Mais frequentemente relatado em um contexto de reação de hipersensibilidade

*** População pediátrica: Disfunção da tireoide foi observada em crianças após a administração de meio de contraste iodado.

A síndrome compartimental pode ser observada após o extravasamento conforme descrito na seção 5 (advertências e precauções)

As seguintes reações adversas foram reportadas com outros agentes de contraste iodados hidrossolúveis:

Classificação por sistemas e órgãos	Frequência: Reação adversa
Distúrbios do sistema nervoso	Paralisia, paresia, alucinações e distúrbios na fala
Distúrbios gastrointestinais	Pancreatite aguda, (Depois de um CPRE), dor abdominal, diarreia, parotidite, hipersecreção salivar, disgeusia
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Eritema multiforme
Distúrbios vasculares	Tromboflebite
Investigações clínicas	Anormalidades eletroencefalográficas, aumento das amilases séricas

- Colapso cardiovascular de gravidade variável pode ocorrer sem sinais de alerta, e pode complicar as manifestações cardiovasculares mencionadas na tabela acima.
- Podem ocorrer dor local e edema no local da injeção sem extravasamento do produto injetado, e são benignos e transitórios.
- Durante administração intra-arterial, a sensação de dor no local da injeção depende da osmolalidade do produto injetado.

Efeitos indesejáveis relacionados a exames específicos:

Histerossalpingografia: dor pélvica foi frequentemente relatada durante estudos clínicos (3%).

Reações Adversas na população pediátrica:

A natureza esperada dos efeitos indesejáveis relacionados a HenetiX[®] é a mesma daquela dos efeitos reportados em adultos. A frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Se uma dose muito alta de agente de contraste for administrada, a perda de água e eletrólitos podem ser compensadas com uma reidratação apropriada. A função renal deve ser monitorada por pelo menos 3 dias. Hemodiálise pode ser realizada, se necessário.

Em caso de intoxicação, ligue 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III. DIZERES LEGAIS

Farmacêutico responsável:

M. Dolores Dopazo R.P. - CRF/RJ: 9042.

Guerbet | 

M.S.: 1.4980.0003

Guerbet Produtos Radiológicos Ltda.

Rua André Rocha, 3000 - Rio de Janeiro – RJ – Brasil – CEP 22710-568

CNPJ: 42.180.406/0001-43 – Indústria Brasileira

SAC – 0800 026 12 90

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/05/2023.



Anexo B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
			14/01/11	037966/11-2	Notificação de alteração de texto de bula – Adequação à RDC 47/09	Não houve aprovação	Adequação à RDC 47/09	VPS12	<p>HENETIX® 300 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL; Caixa hospitalar com 10 bolsas flexíveis de 100 mL ou 500 mL.</p> <p>HENETIX® 350 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL; Caixa hospitalar com 10 bolsas flexíveis de 100 mL ou 500 mL.</p>

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/09/2013		Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12					- Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS13	HENETIX® 300 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL; Caixa hospitalar com 10 bolsas flexíveis de 100 mL ou 500 mL. HENETIX® 350 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL; Caixa hospitalar com 10 bolsas flexíveis de 100 mL ou 500 mL.
								VPS14	
04/02/2015	0102909156	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2015	0064820155	7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável	Aprovação automática	- Alteração do Responsável Técnico - Retirada do endereço eletrônico da empresa	VPS15	HENETIX® 300 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
					Técnico (automático)				50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL; Caixa hospitalar com 10 bolsas flexíveis de 100 mL ou 500 mL. HENETIX® 350 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL; Caixa hospitalar com 10 bolsas flexíveis de 100 mL ou 500 mL.
04/04/16	1452806161	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					- Adequações para melhor entendimento do texto nos seguintes itens: Composição, Indicação, contraindicação, Advertências e precauções, Reações adversas, Superdose.	VP16	HENETIX® 300 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
									ou 10 frascos-ampola de 100 mL; Caixa hospitalar com 10 bolsas flexíveis de 100 mL ou 500 mL. HENETIX® 350 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL; Caixa hospitalar com 10 bolsas flexíveis de 100 mL ou 500 mL.
11/07/16	2059219161	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					- Adequação para atender a RDC 47 de setembro de 2009 com a frase obrigatória do item reações adversas.	VP17	HENETIX® 300 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL; Caixa hospitalar com 10 bolsas flexíveis de 100 mL ou 500 mL.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
									HENETIX® 350 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL; Caixa hospitalar com 10 bolsas flexíveis de 100 mL ou 500 mL.
17/04/2017	0637355171	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					- Adequação para atender a RDC 47 de setembro de 2009 com a exclusão das informações relativas às apresentações que não são comercializadas	VP18	HENETIX® 300 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL; HENETIX® 350 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
									ou 10 frascos-ampola de 100 mL;
29/06/2018	0522089/18-1	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					<ul style="list-style-type: none"> - Inclusão de informações de segurança, para melhor compreensão nos seguintes itens: Apresentações, Características Farmacológicas, Advertências e Precauções e Reações Adversas - Atualização do CEP da empresa - Alteração do Responsável Técnico 	VP19	HENETIX® 300 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL; HENETIX® 350 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL;
23/04/2021	1554063/21-4	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					I. Identificação do Medicamento item 1 - Indicações item 5 - Advertências e Precauções item 6 - Interações Medicamentosas item 8 - Posologia item 9 - Reações Adversas item 10 - Superdose III. Dizeres Legais	VPS20	HENETIX® 300 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL; HENETIX® 350

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
									Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL;
23/12/2021	8453331/21-9	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2020	4550613/20-2	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	29/11/2021	I. Identificação do Medicamento item 1 - Indicações item 2 - Resultados de eficácia item 4 - Contraindicações item 5 - Advertências e precauções item 8 - Posologia e modo de usar item 9 - Reações adversas Dizeres Legais	VPS21	HENETIX® 300 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL; HENETIX® 350 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL
13/01/2023	0041093/23-2	SIMILAR – Notificação de Alteração de	-	-		-	item 2 - Resultados de eficácia item 4 - Contraindicações	VPS22	HENETIX® 300 Solução injetável

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Texto de Bula – RDC 60/12					item 5 - Advertências e precauções item 9 - Reações adversas		Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL; HENETIX® 350 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 50 mL, 100 mL ou 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL
03/05/2023	-	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações 4. Contraindicações item 5 - Advertências e precauções item 7 - cuidados de armazenamento do medicamento item 9 - Reações adversas	VPS23	HENETIX® 300 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 500 mL; Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL; HENETIX® 350 Solução injetável Cartucho com 1 frasco-ampola de 500 mL;

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
									Caixa hospitalar com 25 frascos-ampola de 50 mL ou 10 frascos-ampola de 100 mL